

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 3 月 25 日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/024184 A1(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/472,
38/55, 47/30, 47/38, 31/425, A61P 3/10阪府 大阪市 淀川区 新高 2 丁目 6-2 8-1 5 1 3
Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011570

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2 丁目
1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-
aka (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 10 日 (10.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-266054 2002 年 9 月 11 日 (11.09.2002) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 秋山 洋子
(AKIYAMA, Yohko) [JP/JP]; 〒523-0898 滋賀県 近江八
幡市 鷹飼町南 4 丁目 1-3-8 0 3 Shiga (JP). 松本 行
浩 (MATSUMOTO, Yukihiro) [JP/JP]; 〒651-0056 兵庫
県 神戸市 中央区熊内町 4 丁目 1 2-4-6 0 7 Hyogo
(JP). 大井 悟 (OI, Satoru) [JP/JP]; 〒631-0033 奈良県
奈良市 あやめ池南 1 丁目 7-1 0-5 0 9 Nara (JP).
鈴木 伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒562-0001 大
阪府 箕面市 箕面 4 丁目 1 6-6 1 Osaka (JP). 坪谷
重利 (TSUBOTANI, Shigetoshi) [JP/JP]; 〒532-0033 大

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUSTAINED RELEASE PREPARATION

(54) 発明の名称: 徐放性製剤

(57) Abstract: A sustained release preparation containing a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and a hydrophilic polymer which can appropriately inhibit the dipeptidyl peptidase IV activity and is excellent in convenience or compliance.

(57) 要約: ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬と親水性高分子とを含有する本発明の徐放性製剤は、ジペプチジルペプチダーゼ-IV 活性を適度に阻害でき、さらに、利便性あるいはコンプライアンスに優れる。



WO 2004/024184 A1

明 細 書

徐放性製剤

5 技術分野

本発明は、糖尿病の予防または治療などに有用なジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬を含有する徐放性製剤に関する。

背景技術

- 10 ジペプチジルペプチダーゼ-IV (以下、DPP-IV と略記することがある) 阻害薬は、血漿中の GLP-1 (glucagon-like peptide-1) の不活性化を阻害し、そのインクレチン作用を増強するため、糖尿病治療薬などとして有用である (例えば、W002/062764、W001/55105、W002/02560)。

- 15 しかしながら、以下に詳述するように、生体内の DPP-IV 活性を強力に阻害することが生体にとって必ずしも好ましくない場合があった。

- 例えば、DPP-IV 阻害剤がサブスタンス P による血管拡張作用を増強すること、慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis) 患者の鼻粘膜の DPP-IV 活性と鼻粘膜における炎症細胞の密度とが逆の相関関係にあり、慢性副鼻腔炎が治療された場合に DPP-IV 活性が上昇したことが報告されている (例えば、ザ・ファースブ (The FASEB)、2002 年、第 16 巻、p.1132-1134)。したがって、慢性炎症を併発している糖尿病患者において DPP-IV 活性を強く阻害することは、炎症の増悪をもたらすために、好ましくないと考えられる。
- 20

- また、GLP-1 の DPP-IV による代謝産物である GLP-1 (9-36) アミドが血糖低下作用を有するため、選択的な DPP-IV 活性がグルコースホメオスタシスにおいて重要であることが報告されている (例えば、アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー・エンドクラインロジー・アンド・メタボリズム (Am J Physiol Endocrinol Metab)、2002 年、第 282 巻、p.E873-E879)。
- 25

さらに、C 型肝炎患者のインターフェロン- α 治療において、副作用である鬱 (depression) や不安 (anxiety) の重篤度と血清 DPP-IV 活性の低下とが

相関することが報告されている（例えば、モリキュラー・サイカイアトリー（Mol. Psychiatry）、2001年、第6巻、p.475-480）。

発明の開示

- 5 本発明者らは、生体内の DPP-IV 活性を強力に阻害することが生体にとって必ずしも好ましくない場合があるという現況に鑑みて、DPP-IV 活性を適度に阻害でき、さらに、利便性あるいはコンプライアンスに優れる製剤の開発が必要であると考えた。

- 10 本発明者らは、DPP-IV 活性を適度に阻害でき、1 日 1 回の服用に耐え得る製剤を求めて研究した結果、DPP-IV 阻害薬と親水性高分子とを組み合わせることによって、所望の効果を奏する徐放性製剤が得られることを見出し、さらに鋭意研究した結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は

- 15 1) ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬と親水性高分子とを含有する徐放性製剤；
- 2) 製剤中の親水性高分子の含量が 5 重量%以上である前記 1) 記載の徐放性製剤；
- 3) 糖尿病の予防または治療用である前記 1) 記載の徐放性製剤；
- 4) 血糖低下剤である前記 1) 記載の徐放性製剤；
- 20 5) ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬の放出速度が異なる 2 種以上のジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬含有製剤を組み合わせる医薬；
- 6) ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬を含有する徐放性製剤とジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬を含有する速放性製剤とを組み合わせる前記 5) 記載の医薬；
- 25 7) 糖尿病の予防または治療用である前記 5) 記載の医薬；
- 8) 血糖低下剤である前記 5) 記載の医薬；
- 9) 投与 1 時間後に血漿中ジペプチジルペプチダーゼ-IV 活性を 10 ないし 90% 低下させ得る、ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬含有放出制御製剤；
- 10) 投与 8 時間後に血漿中ジペプチジルペプチダーゼ-IV 活性を 10 ないし

90%低下させ得る、ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬含有放出制御製剤；

1 1) 投与後1時間から8時間にわたって、血漿中ジペプチジルペプチダーゼ-IV 活性を10ないし90%低下させ得る、ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬含有放出制御製剤；

5 1 2) 糖尿病の予防または治療用である前記9)、1 0) または1 1) のいずれかに記載の製剤；

1 3) 血糖低下剤である前記9)、1 0) または1 1) のいずれかに記載の製剤；

1 4) 哺乳動物に前記9)、1 0) または1 1) のいずれかに記載の製剤を
10 投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の治療方法；などに関する。

本明細書中、DPP-IV 阻害薬は、DPP-IV [生化学国際連合命名委員会 (I U B M B) による分類: EC3. 4. 14. 5] の酵素活性を阻害する化合物を意味する。

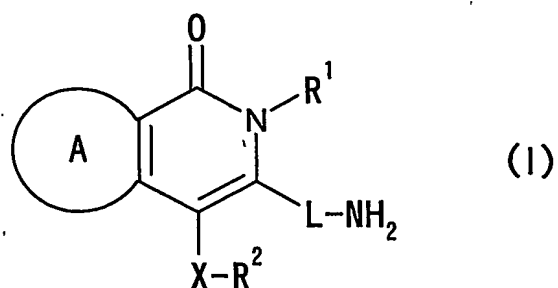
15 該化合物は、ペプチド性または非ペプチド性のいずれであってもよい。

また、DPP-IV 阻害薬は、DPP-IV 阻害活性が保持されている限り、その形態が生体内への投与前後で異なってもよい。すなわち、DPP-IV 阻害薬は、生体内での代謝を受けて構造変化体となった後に DPP-IV 阻害活性を有する「活性代謝物」であってもよい。さらに、DPP-IV 阻害薬は、生体内における
20 生理条件下で酵素や胃酸等による反応により活性体に変化する「プロドラッグ」であってもよい。

なお、DPP-IV 阻害活性は、例えば後述の実験例に記載する「レイモンド (R a y m o n d) らの方法 (ダイアピーティーズ (D i a b e t e s)、4 7 巻、1 2 5 3 - 1 2 5 8 頁、1 9 9 8 年)」を利用した方法により確認する
25 ことができる。

DPP-IV 阻害薬の具体例としては、以下の化合物 (1) ~ (8) が挙げられる。

(1) W002/062764 に記載された式：



[式中、A環は置換されていてもよい5-10員芳香環を、

R¹およびR²は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、

5 Xは結合手、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-または-NR³- (R³は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

Lは2価の炭化水素基を示す] で表される化合物またはその塩。

式(I)で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

15 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

20 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

25 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リシン、オルニ

チンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

式 (I) で表される化合物は、無水和物であっても、水和物であってもよく、さらにプロドラッグであってもよい。

式 (I) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

(化合物 I - a)

A環が、

- 1) シアノ基；
- 2) カルバモイル基またはカルボキシル基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基 (好ましくはエチル) または C_{2-10} アルケニル基 (好ましくはエテニル) ；
- 3) 置換されていてもよいヒドロキシ基 [好ましくは、カルバモイル基、カルボキシル基および炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基 (好ましくはメトキシカルボニル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基 (好ましくはメトキシ、イソプロポキシ) ；ヒドロキシ基；炭素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (好ましくはベンジロキシ)] [さらに好ましくは、カルバモイルメトキシ] ；
- 4) アシル基 [好ましくは C_{1-6} アルキル-カルボニル (好ましくはアセチル)、カルバモイル、モノ-またはジ- (ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル)-カルバモイル (好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、エトキシカルボニルメチルカルバモイルなど)、 C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル (好ましくはシクロプロピルカルバモイル)、 C_{7-13} アラルキル-カルバモイル (好ましくはベンジルカルバモイル)、ヒドロキシで置換されていてもよい含窒素複素環-カルボニル (好ましくはピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル)、 C_{1-6} アルキルスルホニル (好ましくは

メチルスルホニル)、 C_{1-6} アルキルスルフィニル(好ましくはメチルスルフィニル)、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(好ましくはメトキシカルボニル)、チオカルバモイル] ;

5) 置換されていてもよいアミノ基(好ましくは、カルバモイルアミノ) ;

5 6) 置換されていてもよいチオール基[好ましくは、カルバモイル基で置換されていてもよい炭素数1~10のアルキルチオ基(好ましくはメチルチオ)] ;

7) 置換されていてもよい複素環基[好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくはメチル、トリフルオロメチル)、カルボキシル基、炭素数2~8のアルコキシカルボニル基(好ましくはエトキシカルボニル)、シアノ基、カルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{2-10} アルカノイルアミノ基(例、アセチルアミノ、イソペンタノイルアミノ)、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ基(例、メトキシカルボニルアミノ)、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルカルバモイルアミノ基(例、メチルカルバモイルアミノ、ジメチルカルバモイルアミノ)、 C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基(例、ベンゾイルアミノ)、 C_{3-10} シクロアルキルカルボニルアミノ基、 C_{7-13} アラルキルオキシカルボニルアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシカルバモイルアミノ基(例、メトキシカルバモイルアミノ)から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよい芳香族複素環基(好ましくは、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル)または非芳香族複素環基(好ましくは、ジオキソイソインドール、5-オキソオキサジアゾール-3-イル、5-オキソチアジアゾール-3-イル)] ;

10 15 20 25

8) アミジノ基 ;

から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環 ;

R^1 が炭素数4ないし10のアルキル基(好ましくはイソブチル、ネオペン

チル) または炭素数 4 ないし 10 のシクロアルキルアルキル基 (好ましくはシクロプロピルメチル) ;

R² がハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素) および C₁₋₆ アルキル (好ましくはメチル) から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい炭

5 素数 6 ~ 14 のアリール基 (好ましくはフェニル) ;

X が結合手 ;

L が C₁₋₁₀ アルキレン (好ましくは -CH₂-) ; である化合物。

(化合物 I - b)

10 A 環が、

1) 炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基 (好ましくはエトキシカルボニル) またはカルバモイル基でそれぞれ置換されていてもよい C₁₋₁₀ アルキル基 (好ましくはエチル) または C₂₋₁₀ アルケニル基 (好ましくはエテニル) ;

15 2) 置換されていてもよいヒドロキシ基 [好ましくは、カルバモイル基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基 (好ましくはメトキシ) ; さらに好ましくは、カルバモイルメトキシ] ;

3) アシル基 (好ましくはカルバモイル、チオカルバモイル、カルボキシル) ;

20 4) 置換されていてもよい複素環基 [好ましくは、C₁₋₆ アルキル基 (好ましくはメチル)、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基 (好ましくはエトキシカルボニル)、シアノ基、カルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジ- C₂₋₁₀ アルカノイルアミノ基 (例、アセチルアミノ、イソペンタノイルアミノ)、C₁₋₁₀ アルコキシカルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ)、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ- C₁₋₁₀ アルキルカルバモイルアミノ基 (例、メチルカルバモイルアミノ、ジメチルカルバモイルアミノ)、C₆₋₁₄ アリールカルボニルアミノ基 (例、ベンゾイルアミノ)、C₃₋₁₀ シクロアルキルカルボニルアミノ基、C₇₋₁₃ アラルキルオキシカルボニルアミノ基、モノーまたはジ- C₁₋₁₀ アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ)、C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ基および C₁₋₆ アルコキシカルバモイルアミノ基 (例、

メトキシカルバモイルアミノ)から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基(好ましくは、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル)または非芳香族複素環基(好ましくは、5-オキソオキサジアゾール-3-イル)] ;

から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環;

R¹が炭素数4ないし10のアルキル基(好ましくはイソブチル、ネオペンチル)または炭素数4ないし10のシクロアルキルアルキル基(好ましくはシクロプロピルメチル) ;

- 10 R²が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基(好ましくはブチル) ;

Xが-O- ;

LがC₁₋₁₀アルキレン(好ましくは-CH₂-) ;である化合物。

- 15 式(I)で表される化合物のなかでも、とりわけ2-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル ;

2-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 ;

- 20 2-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド ;

- 25 2-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル ;

(E)-3-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-2-プロペナミド ;

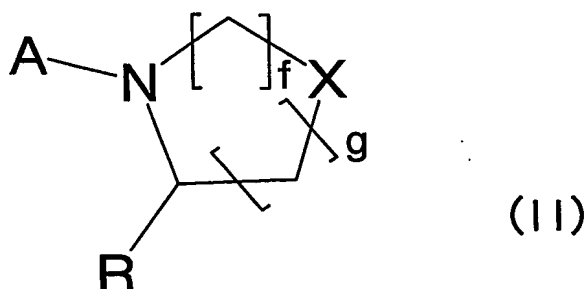
(E)-3-[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-フェニル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-2-プロペナミド ;

3-(アミノメチル)-2-イソブチル-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミド;
 2-{[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-6-イソキノリル]オキシ}アセタミドなどが好ましい。

5

(2) W095/15309 などに記載された式:

【化2】



10 [式中、fは1または2を；gは0, 1または2を；Xは-CH₂-, -O-,
 -S-, -SO-, -SO₂-または-NR³- (R³は水素原子またはC₁₋₆
 アルキル基を示す)を；Rは水素原子、シアノ基、-CHO、-B(OH)₂、
 -P(O)(OR³)、-CCR⁴または-CH=NR⁵ (R⁴は水素原子、フッ
 素原子、C₁₋₆アルキル基、シアノ基、ニトロ基、-OR³、-CO₂R³または
 15 -COR³を (R³は前記と同意義を示す)；R⁵はフェニル基、水酸基、-O
 R³、-OCOR³またはベンジルオキシ基を (R³は前記と同意義を示す)を
 示す)を；Aは置換されていてもよいアミノ酸残基を示す]で表される化合
 物またはその塩。

20 式中、R³で示されるC₁₋₆アルキル基としては、例えばメチル、エチル、ブ
 ロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペ
 ンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソ
 ヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチ
 ル、2-エチルブチルなどが挙げられる。

25 Aで示される「置換されていてもよいアミノ酸残基」におけるアミノ酸残
 基としては、α-アミノ酸またはβ-アミノ酸から、これらアミノ酸を構成す
 るカルボキシル基のOHを除去した基が挙げられる。

ここで、 α -アミノ酸としては、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、シトルリン、
5 オルニチン、ホモシステイン等が挙げられる。

β -アミノ酸としては、例えば β -アラニン、 β -アミノシクロプロパン酸、 β -アミノシクロブタン酸、 β -アミノシクロペンタン酸、 β -アミノシクロヘキサ
ン酸、 β -アミノシクロヘプタン酸、 β -アミノシクロオクタン酸が挙げ
られる。該 β -アミノ酸は、アミノ酸を構成する炭素鎖中に不飽和結合を有し
10 ていてもよい。

上記した α -アミノ酸および β -アミノ酸は、D体、L体、DL体のいずれでも
よいが、天然型のL体が好ましい。

上記アミノ酸残基は、アミノ酸を構成するアミノ基またはアミノ酸側鎖上
に1ないし2個の置換基を有していてもよい。

15 上記した「アミノ基上の置換基」としては、置換されていてもよい炭化水
素基、置換されていてもよいピペリジニル基などが好ましい。

該「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例
えば C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-12} シク
ロアルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{4-12} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} ア
20 リール基（好ましくはフェニル基）、 C_{7-15} アラルキル基（好ましくはベンジ
ル基、フェネチル基）、アダマンチル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基、ビス
クロ[3.1.1]ヘプチル基などが挙げられる。

該炭化水素基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していても
よく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（好ましくはフッ素、
25 塩素）；シアノ基；アシル基で置換されてもよい水酸基；ヒドロキシメチル基；
1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されていてもよい
 C_{1-6} アルコキシ基；置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または置換されて
いてもよい複素環基でモノーまたはジー置換されてもよいアミノ基が挙げら
れる。

ここで「アシル基で置換されてもよい水酸基」におけるアシル基としては、例えば前記した化合物 I - a における A 環の置換基として例示したアシル基が挙げられる。

5 「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」における C_{6-14} アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

また、「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えばピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリル基などが挙げられる。

10 該 C_{6-14} アリール基および複素環基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）；シアノ基；ニトロ基； C_{1-6} アルキル基；1 ないし 3 個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基；カルボキシ基；カルバモイル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくはメタンスルホニル基）； C_{1-6} アルキル基でモノーまたはジ-

15 置換されていてもよいアミノスルホニル基（好ましくはジメチルアミノスルホニル基）などが挙げられる。

前記「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基は、特に好ましくは、5-ニトロ-2-ピリジルアミノ基、5-シアノ-2-ピリジルアミノ基、2-ピリミジルアミノ基、2-ピラジルアミノ基等である。

20 前記「置換されていてもよいピペリジニル基」における置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基；ヒドロキシメチル基；前記「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または置換されていてもよい複素環基でモノーまたはジ-置換されてもよいアミノ基」において例示した「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」および「置換されていてもよい複素環基」が挙げられる。置換基

25 の数は、例えば 1 ないし 3 個である。

上記「アミノ酸側鎖上の置換基」としては、例えば置換されていてもよい炭化水素基、水酸基、1 ないし 3 個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されていてもよい C_{1-10} アルコキシ基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。

ここで、「置換されてもよい炭化水素基」における炭化水素としては、例えば C_{1-10} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-12} シクロアルケニル基などが挙げられる。

該炭化水素基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（好ましくはアセチルアミノ基）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、複素環基（好ましくはピリジル）などが挙げられる。

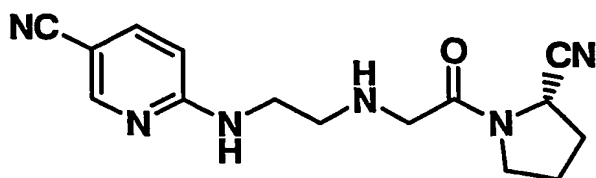
上記「アシル基」としては、置換されていてもよい含窒素複素環-カルボニル基が好ましい。該「置換されていてもよい含窒素複素環」としては、例えばハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）、シアノ基、ニトロ基、1 ないし 3 個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、トリフルオロメチル基）、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基でモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基および C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル基から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい含窒素複素環（好ましくはピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール等）などが挙げられる。

上記「置換されてもよいアミノ基」における置換基としては、例えばカルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル基および含窒素複素環基（好ましくはピリジル）から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。これらの置換基は、アミノ酸側鎖上にある、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基などと結合していてもよい。

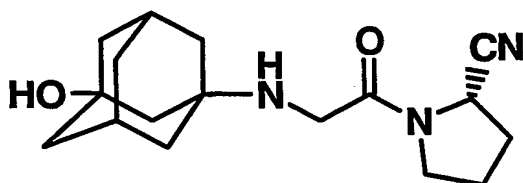
式 (II) で表される化合物の塩としては、式 (I) で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。

式 (II) で表される化合物は、無水和物であっても、水和物であってもよく、さらにプロドラッグであってもよい。

式 (II) で表される化合物の好適な例としては、式



で表される (2S)-1-{{2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル}アミノ}アセチル}-2-シアノ-ピロリジン (DPP-728) (W098/19998 に記載)、
式



5

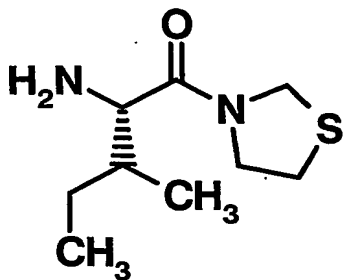
で表される (2S)-1-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル}-2-シアノ-ピロリジン (LAF237) (W000/34241 に記載)、

(2S)-1-{{2-[(1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}-2-シアノ-ピロリジン (W002/30890 に記載)、

10 (2S)-1-{{2-[(ピラジン-2-イル)アミノ]エチル}アミノ}アセチル}-2-シアノ-ピロリジン、(S)-1-[1-[5-(N,N-ジメチルアミノスルホニル)-2-ピリジルアミノ]-2-メチル-2-プロピルアミノ}アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (K-361) (W002/51836 に記載)、

などの N-(N'-置換グリシル)-2-シアノ-ピロリジン誘導体；

15 式



で表される L-threo-イソロイシル チアゾリジン (P32/98)、L-allo-イソロイシル チアゾリジン、L-threo-イソロイシル ピロリジン、L-allo-イソロイシル ピロリジン、L-バリル ピロリジンなどのチアゾリジンあるいはピロリジン誘導体 (W001/72290 などに記載)；などが挙げられる。

20

(3) W001/55105 に記載された N-置換 2-シアノピロールおよび 2-シアノピロリン誘導体。好ましくは、(S,S)-1-(2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル。

5 (4) W002/02560 に記載された複素環化合物。好ましくは、7-ベンジル-8-[6-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン。

(5) W001/68603 に記載された、シクロプロパンと縮環したピロリジン誘導体。好ましくは、(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-3-シアノ-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン。

10 (6) W002/14271 に記載されたプロリン誘導体。好ましくは、(2S)-1-[(2S,4S)-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン。

(7) W002/38541 に記載されたシアノピロリジン誘導体。好ましくは、(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-アミノ-3-メチル-ペンタノイル]-2-シアノ-4-フルオリピロリジン、(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオリ-1-[(1-ヒドロキシメチル)シクロペンチルアミノ]アセチルピロリジン、(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオリ-1-(1-ヒドロキシ-3-アダマンチルアミノ)アセチルピロリジン。

(8) W002/02560, WO 03/055881, WO 03/040174, WO 03/037327, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/004498, WO 03/004496, 20 WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/000180, WO 03/000181, EP 1258476, WO 0251836, WO 02/68420, US 6432969 等に記載された化合物 ; P93/01 など。

本明細書中、「徐放性製剤」とは、例えば、日本薬局方溶出試験法第2法
25 (パドル法)を、適当な試験液 900 mL を用いてパドルの回転数 100 rpm の条件で実施した場合の「試験開始 30 分後における製剤からの薬物溶出率」が 85 % 未満である製剤を意味する。ここで、試験液としては、例えば、試験液に製剤中の薬物が 100 % 溶出したときの該薬物濃度が、該薬物の飽和溶解度の 1/3 以下となるような試験液が用いられる。また、試験液

としては、製剤技術分野において慣用のもの、例えば水、緩衝液などが用いられる。

また、本明細書中では、前記と同様の条件下で日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）を実施した場合の、試験開始30分後における製剤からの薬物溶出率が85%以上である製剤を速放性製剤という。

本発明の「DPP-IV阻害薬と親水性高分子とを含有する徐放性製剤」に関する。該徐放性製剤は、単にDPP-IV阻害薬と親水性高分子とを含有するのみでなく、前記した薬物溶出率を満たすものでなければならない。

ここで、親水性高分子とは、水を吸収することによりハイドロゲルとなり、製剤中に含まれるDPP-IV阻害薬を拡散させるか、あるいはそれ自身が水に溶解することによりDPP-IV阻害薬の放出を制御できる高分子を意味する。

該親水性高分子の粘度は、例えば2重量%水溶液の粘度（測定温度：20℃）として、好ましくは1mPa・s以上、より好ましくは4mPa・s以上である。本発明の徐放性製剤においては、基材として用いられる親水性高分子の粘度を調節することによって、該製剤からのDPP-IV阻害薬の放出期間を任意に調節することができる。

親水性高分子の具体例としては、HPC-SSL（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：2.0～2.9mPa・s）、HPC-SL（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：3.0～5.9mPa・s）、HPC-L（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：6.0～10.0mPa・s）、HPC-M（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：150～400mPa・s）、HPC-H（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：1000～4000mPa・s）などのヒドロキシプロピルセルロース（HPC）；

メトロースSB-4（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約4mPa・s）、TC-5RW（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約6mPa・s）、TC-5S（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液

の粘度：約15 mPa・s)、メトロース60SH-50(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約50 mPa・s)、メトロース65SH-50(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約50 mPa・s)、メトロース90SH-100(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約100 mPa・s)、メトロース90SH-100SR(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約100 mPa・s)、メトロース65SH-400(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約400 mPa・s)、メトロース90SH-400(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約400 mPa・s)、メトロース65SH-1500(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約1500 mPa・s)、メトロース60SH-4000(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約4000 mPa・s)、メトロース65SH-4000(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約4000 mPa・s)、メトロース90SH-4000(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約4000 mPa・s)、メトロース90SH-4000SR(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約4000 mPa・s)、メトロース90SH-30000(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約30000 mPa・s)、メトロース90SH-100000(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約100000 mPa・s)、メトロース90SH-100000SR(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約100000 mPa・s)などのヒドロキシプロピルメチルセルロース；

メトロースSM15(商品名、信越化学工業(株)製)(粘度：約15 mPa・s、2重量%水溶液、20℃)、メトロースSM25(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度：約25 mPa・s)、

- メトローズSM100（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約100mPa・s）、メトローズSM400（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約400mPa・s）、メトローズSM1500（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約1500mPa・s）、メトローズSM4000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約4000mPa・s）、メトローズSM8000（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：約8000mPa・s）などのメチルセルロース；
- 10 WSR N-12K（商品名、ユニオンカーバイド社製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：400～800mPa・s）、WSR N-60K（商品名、ユニオンカーバイド社製）（20℃における 2 重量%水溶液の粘度：2000～4000mPa・s）、WSR 301（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：1500～4500mPa・s）、WSR Coagulant（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：4500～7500mPa・s）、WSR 303（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：7500～10000mPa・s）、WSR 308（商品名、ユニオンカーバイド社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：10000～15000mPa・s）などのポリエチレンオキシド；
- 20 サンローズF-150MC（商品名、日本製紙社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：1200～1800mPa・s）、サンローズF-300MC（商品名、日本製紙社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：2500～3000mPa・s）、サンローズF-1000MC（商品名、日本製紙社製）（25℃における 1 重量%水溶液の粘度：8000～12000mPa・s）などのカルボキシメチルセルロースナトリウム；などが挙げられる。
- 25

これら親水性高分子は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

徐放性製剤中のDPP-IV阻害薬の含量は、DPP-IV阻害薬の種類、製剤の大きさなどによって異なるが、例えば1～90重量%、好ましくは5～80重

量%である。

徐放性製剤中の親水性高分子の含量は、DPP-IV 阻害薬の含量、製剤の大きさ、親水性高分子の種類などによって異なるが、例えば5～90重量%、好ましくは10～80重量%である。

- 5 本発明の徐放性製剤の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤などの経口剤；および坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）などの非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。なかでも、錠剤、カプセル剤、顆粒剤などの経口剤が好ましい。
- 10 本発明の徐放性製剤は、DPP-IV 阻害薬と親水性高分子とを混合し、成型することによって製造することができる。ここで、混合および成型は、製剤技術分野において慣用の方法にしたが行われる。また、上記混合および／または成型の際に、薬理学的に許容される担体を用いてもよい。

- 15 ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

- 20 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

- 25 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

- 5 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

- 10 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ、黄色三二酸化鉄）などが挙げられる。

- 15 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

- 20 本発明の徐放性製剤に用いられる DPP-IV 阻害薬が塩基性である場合、徐放性製剤の溶出挙動の調節を目的として、有機酸を添加してもよい。一般的に、塩基性薬物の溶解度は、中性条件下よりも酸性条件下の方が大きいため、徐放性製剤からの薬物溶出性が環境 pH により異なる場合がある。このような場合、有機酸の使用によって、環境 pH による薬物溶出性の変化を低減することができる。個々の患者において、生体内 pH が異なる場合があるため、様々な患者に対して均一な薬効を得るためには、環境 pH による薬物溶出性
- 25 の変化の低減は、極めて有意義である。

有機酸としては、例えばクエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが挙げられる。なかでも、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸などが好ましい。

有機酸の徐放性製剤中の含量は、DPP-IV 阻害薬の種類およびその含量、製剤の大きさなどにによって異なるが、例えば 1～50 重量%、好ましくは 5～30 重量%である。

- 5 本発明の徐放性製剤は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

本発明の徐放性製剤は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、
10 低HDL血症、食後高脂血症）、動脈硬化、耐糖能不全 [IGT (Impaired Glucose Tolerance)]、IFG (Impaired Fasting Glucose)、IFG (Impaired Fasting Glycemia)、糖尿病性合併症 [例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖
15 尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害] などの予防または治療剤、血糖低下剤などとして用いることができる。

また、本発明の徐放性製剤は、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) または IFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

- 20 さらに、本発明の徐放性製剤は、膵（ β 細胞）機能改善、膵（ β 細胞）再生、膵（ β 細胞）再生促進などにも用いられる。

DPP-IV 阻害薬は、高血糖の患者（例えば、空腹時血糖値が 126 mg/dl 以上または 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGGTT ）2時間値が 140 mg/dl 以上である患者など）において、選択的にインスリン分泌促進作用を発揮する、グルコース依存性インスリン分泌促進剤であるため、本
25 発明の徐放性製剤は、インスリンの弊害である血管合併症や低血糖誘発などの危険性の低い、安全な糖尿病の予防または治療剤として有用である。

本発明の徐放性製剤の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、活性成分

である DPP-IV 阻害薬を通常 1 回量として約 0.01~100mg/kg 体重、好ましくは 0.05~30mg/kg 体重、さらに好ましくは 0.1~10mg/kg 体重であり、この量を 1 日 1 回~2 回投与することが望ましい。

5 また、本発明の徐放性製剤は、生体内における DPP-IV 阻害薬の作用が少なくとも食前から食後 2 時間程度（好ましくは食後 4 時間）までの間継続して得られる時期に投与することが好ましい。

本発明の徐放性製剤の生体内での DPP-IV 阻害薬放出期間は、好ましくは 1 ないし 24 時間、より好ましくは 2 ないし 14 時間である。

通常、DPP-IV 阻害薬を糖尿病の予防または治療に用いる場合、DPP-IV の基質である GLP-1 が食物摂取時に分泌されるために、毎食前に DPP-IV 阻害薬

10 を服用する必要があるが、本発明の徐放性製剤は、長時間にわたって DPP-IV 阻害薬を放出できるため、1 日 1 回の服用でも十分な DPP-IV 阻害効果を発揮することができる。

本発明の徐放性製剤は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明の徐放性製剤と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明の徐放性製剤と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む 2 種類の製剤として投与さ

15 れてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の徐放性製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の徐放性製剤の活性成分である DPP-IV 阻害薬 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01~100 重量部

20 用いればよい。

前記糖尿病治療剤としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンイン

スリン亜鉛;インスリンのフラグメントまたは誘導体(例、INS-1等))、
インスリン抵抗性改善剤(例、塩酸ピオグリタゾン、(マレイン酸)ロシグ
リタゾン、GI-262570、レグリキサ(Reglixane)(JTT-501)、
5 ネットグリタゾン(Netoglitazone)(MCC-555)、YM-440、KRP-
297、CS-011、FK-614、ラガグリタザール(Ragaglitazar)(N
N-622)、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-242)、BMS-2
98585、EML-16336、WO99/58510に記載の化合物(例
えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメ
トキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸))、PPAR γ アゴニス
10 ト、PPAR γ アンタゴニスト、PPAR γ/α デュアルアゴニスト、 α -グルコシダ
ーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテ
ート)、ピグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン
またはそれらの塩(例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、インスリ
ン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、
15 グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリク
ロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等)、レパグリニ
ド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水
和物]、GLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、NN-2211、AC-2993
(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂]、
20 アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド)、フォスフォチロシンフォスフ
ァターゼ阻害剤(例、パナジン酸)、 β 3アゴニスト(例、CL-3162
43、SR-58611-A、UL-TG-30.7、SB-226552、
AJ-9677、BMS-196085、AZ40140)、糖新生阻害剤
(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファター
25 ゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、ソマトスタチン受容体アゴニスト)、SGL
T(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095)等が挙げ
られる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレ
スタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナル

- レスタット、フィダレスタット、SNK-860、CT-112)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、WO 01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど))、神経再生促進薬(例、Y-128)、PKC阻害剤(例、LY-333531)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、EXO-226)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)が挙げられる。
- 10 抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO 97/10224に記載の化合物、例えばN-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラ
- 15 ヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、
- 20 コレスチラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol))等が挙げられる。
- 25 降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシン II 拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121)、

クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス）、
5 膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-1
10 5849）等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、
15 抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)）、
20 血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepulse)、パミテプラーゼ(pamiteplase)）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)）などが挙げられる。

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ピグアナイド剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）などである。

- 5 本発明は、さらに「DPP-IV 阻害薬の放出速度が異なる 2 種以上の DPP-IV 阻害薬含有製剤を組み合わせる医薬」に関する。

ここで、「DPP-IV 阻害薬含有製剤」は、DPP-IV 阻害薬を含有する製剤であればよく、徐放性製剤であっても速放性製剤であってもよい。また、「DPP-IV 阻害薬含有製剤」の DPP-IV 阻害薬放出制御機構は、特に限定されず、DPP-IV 阻害薬が製剤から受動拡散により放出する製剤、製剤の侵食に伴い DPP-IV 阻害薬を放出する製剤、環境 pH の変化に応答して DPP-IV 阻害薬を放出する製剤、環境水分を取り込むことにより製剤内部が膨張しその内部圧力で DPP-IV 阻害薬を放出する製剤、崩壊あるいは溶解により即放出される製剤などのいずれであってもよい。

- 15 ここで、「DPP-IV 阻害薬が製剤から受動拡散により放出する製剤」としては、例えば前記した本発明の徐放性製剤〔好ましくは、親水性高分子（例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキシド）を用いたマトリックス錠〕、脂溶性基剤（例、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、ポリグリセリン脂肪酸エステル）を用いたマトリックス錠、徐放性基剤（例、エチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS〔オイドラギット RS（商品名、ロームファルマ社製）〕、アクリル酸エチルメタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギット NE（商品名、ロームファルマ社製）〕などのアクリル酸系高分子）でコーティングされた錠剤あるいは顆粒、などが挙げられる。

「製剤の侵食に伴い DPP-IV 阻害薬を放出する製剤」としては、例えばポリグリコール化グリセリド（例、Gelucire 50/13（商品名、GATTEFOSSE 社製））を含有するカプセル剤などが挙げられる。

「環境 pH の変化に応答して DPP-IV 阻害薬を放出する製剤」としては、

例えば腸溶性基剤（例、メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名、ロームファルマ社製）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名、ロームファルマ社製）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名、ロームファルマ社製）〕などの
5 アクリル酸系高分子）でコーティングされた錠剤あるいは顆粒などが挙げられる。

「環境水分を取り込むことにより製剤内部が膨張しその内部圧力でDPP-IV阻害薬を放出する製剤」としては、例えばオロスシステム（商品名、アルザ社製）などが挙げられる。

10 「崩壊あるいは溶解により即放出される製剤」としては、例えばDPP-IV阻害薬と薬理学的に許容される担体とを混合し、成型することによって得られる製剤が挙げられる。ここで、薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の徐放性製剤の場合と同様のものが挙げられる。また、混合および成型は、製剤技術分野において慣用の方法にしたがって行われる。

15 本発明の医薬を構成する「2種以上のDPP-IV阻害薬含有製剤」の放出制御機構は、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。該「2種以上のDPP-IV阻害薬含有製剤」は、単一製剤であってもよいし、互いに独立した複数個の製剤であってもよい。ここで、単一製剤としては、2種以上のDPP-IV阻害薬含有製剤が封入された単一のカプセル；複数の放出制御部分を有する
20 多層錠（好ましくは二層錠）または有核錠；などが挙げられる。

本発明の医薬は、DPP-IV阻害薬含有徐放性製剤とDPP-IV阻害薬含有速放性製剤との組み合わせからなることが好ましく、このような組み合わせを採用することによって、投与直後から長期にわたって優れたDPP-IV阻害作用を得ることができる。

25 DPP-IV阻害薬含有製剤中のDPP-IV阻害薬の含量は、DPP-IV阻害薬の種類、製剤の大きさなどによって異なるが、例えば1～90重量%、好ましくは5～80重量%である。

DPP-IV阻害薬含有製剤の剤形は、前記した本発明の徐放性製剤の場合と同様である。

本発明の医薬は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、前記した本発明の徐放性製剤と同様の各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

5 本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時に2種以上のDPP-IV阻害薬含有製剤が組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 2種以上のDPP-IV阻害薬含有製剤の単一製剤としての投与、2) 2種以上のDPP-IV阻害薬含有製剤の複数製剤としての同時投与、3) 2種以上のDPP-IV阻害薬含有製剤の複数製剤としての時間差をおいての投与などが挙げられる。

10 本発明の医薬の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、活性成分であるDPP-IV阻害薬を通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1~10mg/kg体重であり、この量を1日1回~2回投与することが望ましい。また、
15 本発明の医薬は、生体内におけるDPP-IV阻害薬の作用が少なくとも食前から食後2時間程度（好ましくは食後4時間）までの間継続して得られる時期に投与することが好ましい。

本発明の医薬は、前記した本発明の徐放性製剤の場合と同様の併用薬剤と組み合わせて用いてもよい。

20

本発明は、さらに、「投与1時間後に血漿中DPP-IV活性を10ないし90%（好ましくは10ないし85%）低下させ得る、DPP-IV阻害薬含有放出制御製剤」、「投与8時間後に血漿中DPP-IV活性を10ないし90%（好ましくは10ないし85%）低下させ得る、DPP-IV阻害薬含有放出制御製剤」、「投与12
25 時間後に血漿中DPP-IV活性を10ないし90%（好ましくは10ないし85%）低下させ得る、DPP-IV阻害薬含有放出制御製剤」、「投与後1時間から8時間にわたって、血漿中DPP-IV活性を10ないし90%（好ましくは10ないし85%）低下させ得る、DPP-IV阻害薬含有放出制御製剤」、「投与後1時間から12時間にわたって、血漿中DPP-IV活性を10ないし90%（好ましくは10

ないし 85%) 低下させ得る、DPP-IV 阻害薬含有放出制御製剤」などに関する。

ここで、「血漿中 DPP-IV 活性」における血漿は、末梢静脈血血漿を意味する。血漿の種類（例えば、静脈、動脈あるいは門脈血漿）によって、DPP-IV 活性およびその低下率が異なる場合があるが、末梢静脈血血漿中 DPP-IV 活性を 10 ないし 90%（好ましくは 10 ないし 85%）低下させ得る放出制御製剤である限り、本発明の「DPP-IV 阻害薬含有放出制御製剤」に属する。

本発明の DPP-IV 阻害薬含有放出制御製剤は、血漿中 DPP-IV 活性を、10 ないし 90%、好ましくは 10 ないし 85%、さらに好ましくは 10 ないし 80%、特に好ましくは 15 ないし 75% 低下させ得る。

血漿中 DPP-IV 活性は、例えば後述の実験例に記載する「レイモンド (Raymond) らの方法 (ダイアピーティーズ (Diabetes)、47 巻、1253-1258 頁、1998 年)」を利用した方法により測定することができる。前記した血漿中 DPP-IV 活性低下率は、通常の誤差範囲内であれば、上記した値 (10、15、75、80、85、90%) と異なってもよい。さらに、血漿中 DPP-IV 活性低下率は、血漿中 DPP-IV 活性の測定法によって、上記した値と異なってもよい。例えば、血漿中 DPP-IV 活性の測定条件の中で、基質の種類、基質濃度、反応時間、あるいは血漿の希釈倍数などが上記文献に記載の方法と異なる場合には、血漿中 DPP-IV 活性低下率は上記した値よりもさらに大きな値であってもよく、例えば、90% は 95% 以上の値であってもよい。

本発明の DPP-IV 阻害薬含有放出制御製剤としては、前記した本発明の DPP-IV 阻害薬含有製剤のうち、DPP-IV 阻害薬の放出が制御された製剤が挙げられる。

このような製剤としては、前記した本発明の徐放性製剤が好ましい。また、前記した本発明の医薬のうちの「DPP-IV 阻害薬含有徐放性製剤と DPP-IV 阻害薬含有速放性製剤とを組み合わせる医薬」なども好ましい。

本発明の DPP-IV 阻害薬含有放出制御製剤は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、前記した本発明の徐放性製剤と同様の各種疾患の予防または治療剤と

して用いることができる。

本発明の DPP-IV 阻害薬含有放出制御製剤の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、活性成分である DPP-IV 阻害薬を通常 1 回量として約 0.01 ~ 100 mg/kg 体重、好ましくは 0.05 ~ 30 mg/kg 体重、さらに好ましくは 0.1 ~ 10 mg/kg 体重であり、この量を 1 日 1 回 ~ 2 回投与することが望ましい。また、本発明の DPP-IV 阻害薬含有放出制御製剤は、生体内における DPP-IV 阻害薬の作用が少なくとも食前から食後 2 時間程度（好ましくは食後 4 時間）までの間継続して得られる時期に投与することが好ましい。

本発明の DPP-IV 阻害薬含有放出制御製剤は、前記した本発明の徐放性製剤の場合と同様の併用薬剤と組み合わせて用いてもよい。

本発明は、以下の参考例、実施例および実験例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

また、本明細書中、化合物 A は 3-(アミノメチル)-2-イソブチル-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-カルボキサミドを、
化合物 B は 2-[[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-6-イソキノリニル]オキシ]アセトアミド 一水和物を、
化合物 C は L-threo-イソロイシル チアゾリジン (P32/98) をそれぞれ意味する。

参考例 1

化合物 B (150mg)、乳糖 (1184mg)、コーンスターチ (360mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (60mg)、カルボキシメチルセルロースカルシウム (商品名：ECG 505、五徳薬品 (株) 製) (60mg)、結晶セルロース (商品名：アピセル、旭化成工業 (株) 製) (172mg) およびステアリン酸マグネシウム (14mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を

得た。

参考例 2

化合物 A の製造

5 後述の実施例 1～6、8～10、16 および 17 で用いた化合物 A は、次のようにして製造した。

化合物 A・塩酸塩 (2.04 g, 5 mmol) の水 (20 mL) 溶液に 1 規定 水酸化ナトリウム (10 mL) を添加し、得られた混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル
10 から再結晶して、化合物 A (0.87 g, 82.9%) の結晶を得た。

粉末 X 線結晶回折のデータ

| 回折角 : 2θ (°) | | 面間隔 : d 値 (オングストローム) |
|---------------------|--|----------------------|
| 5.98 | | 14.8 |
| 7.88 | | 11.2 |
| 15 8.44 | | 10.5 |
| 17.1 | | 5.19 |

参考例 3

化合物 A の製造

20 後述の実施例 7 および 18～23 で用いた化合物 A は、次のようにして製造した。

1) 3-(アミノメチル)-2-イソブチル-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル (0.80 g, 2.4 mmol)、1 規定 水酸化ナトリウム水溶液 (0.48 mL, 0.48 mmol) および水 (1.42 mL) の混合物に、ジメチルスルホキシド (2.0 mL) を加え、85℃で 1 時間攪拌した。反応液を 1 時間かけて室温まで冷却した後、1 時間氷浴中で攪拌した。析出した結晶をろ取し、水 (1 mL) で洗浄後、50℃で減圧乾燥して、化合物 A・1/2 ジメチルスルホキシド和物 (0.88 g, 93%) を無色結晶として得た。

25

2) 化合物 A・1/2 ジメチルスルホキシド和物 (10.0 g, 26 mmol) とメタノール (40 mL) の混合物を 60℃で攪拌して溶液を得た。この溶液に 60℃で 1

規定 塩酸 (27 mL) を添加して、溶液の pH を 1.5 に調整した後、活性炭 (0.5 g) を添加し、60℃で 10 分間攪拌した。活性炭をろ取し、メタノール-水 (2 : 1, 10 mL) で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、60℃で攪拌しながら、5% アンモニア水 (15 mL) を添加して、溶液の pH を 7.3 に調整した。反応液に水 (1.3 mL) を滴下した後、1 時間かけて室温まで冷却し、さらに氷浴中で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、冷却したメタノール-水 (1 : 1, 15 mL) で洗浄した後、50℃で減圧乾燥した。得られた結晶 (10 g) と酢酸エチル (100 mL) との混合物を、75℃で 1 時間攪拌した。得られる懸濁液を 1 時間かけて室温まで冷却し、さらに氷浴中で 1 時間攪拌した。結晶をろ取し、冷却した酢酸エチル (20 mL) で洗浄後、50℃で減圧乾燥して、化合物 A (7.5 g, 85%) を無色結晶として得た。

粉末 X 線結晶回折のデータ

| 回折角 : 2θ (°) | | 面間隔 : d 値 (オングストローム) |
|---------------------|------|----------------------|
| | 8.98 | 9.84 |
| 15 | 10.0 | 8.82 |
| | 16.0 | 5.55 |
| | 17.1 | 5.19 |
| | 22.9 | 3.88 |
| | 24.8 | 3.59 |
| 20 | 25.8 | 3.46 |

参考例 4

化合物 B の製造

後述の実施例 13 ~ 15 で用いた化合物 B は、次のようにして製造した。

25 2-{-[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-6-イソキノリニル]オキシ}アセトアミド (1.0 g, 2.6 mmol) をエタノール (10 mL) に加熱溶解させ、水 (10 mL) を加えた。その後、化合物 B の種結晶を添加し、室温まで放置した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄して、化合物 B (0.31 g, 31.0%) の結晶を得た。

元素分析値 $C_{22}H_{25}N_3O_3 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 66.48; H, 6.85; N, 10.57.

実測値: C, 66.51; H, 7.05; N, 10.50.

粉末X線結晶回折のデータ

| | 回折角: 2θ (°) | 面間隔: d 値 (オングストローム) |
|----|--------------------|---------------------|
| 5 | 7.50 | 11.78 |
| | 11.2 | 7.89 |
| | 13.7 | 6.46 |
| | 14.7 | 6.04 |
| | 18.5 | 4.80 |
| 10 | 19.8 | 4.47 |
| | 20.4 | 4.35 |
| | 27.4 | 3.25 |

実施例 1

- 15 化合物 A (100mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (180mg) および HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (720mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 2

- 20 化合物 A (100mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (450mg) および HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (450mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 3

- 25 化合物 A (100mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (720mg) および HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (180mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 4

化合物A (100mg)、Polyox WSR 303 (商品名、ユニオンカーバイド社製) (720mg) およびポリエチレングリコール6000 (180mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

5 実施例 5

化合物A (100mg)、Polyox WSR 303 (商品名、ユニオンカーバイド社製) (450mg) およびポリエチレングリコール6000 (450mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

10 実施例 6

化合物A (100mg)、Polyox WSR 303 (商品名、ユニオンカーバイド社製) (180mg) およびポリエチレングリコール6000 (720mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

15 実施例 7

化合物A (300mg) およびHPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (700mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 8

20 化合物A (78mg)、TC-5S (商品名、信越化学工業 (株) 製) (47mg)、メトローズ90SH4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (190mg) およびステアリン酸マグネシウム (2.4mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 243mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

25 実施例 9

化合物A (79mg)、TC-5S (商品名、信越化学工業 (株) 製) (119mg)、メトローズ90SH4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (118mg) およびステアリン酸マグネシウム (2.4mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 243mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径

8mm の錠剤を得た。

実施例 10

化合物 A (79mg)、TC-5S (商品名、信越化学工業 (株) 製) (190mg)、
メトロース 90SH4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (47mg) お
よびステアリン酸マグネシウム (2.4mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物
のうちの 243mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径
8mm の錠剤を得た。

実施例 11

化合物 C (100mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (450mg) お
よび HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (450mg) を乳鉢で混合した。
得られる混合物のうちの 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用い
て打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 12

化合物 C (100mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (720mg) お
よび HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (180mg) を乳鉢で混合した。
得られる混合物のうちの 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用い
て打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 13

化合物 B (75mg) および HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (925mg)
を乳鉢で混合した。得られる混合物のうちの 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理
研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 14

化合物 B (37.5mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (370mg) お
よび HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (92.5mg) を乳鉢で混合した。
得られる混合物のうちの 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用い
て打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 15

化合物 B (37.5mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (231.3mg)
および HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (231.3mg) を乳鉢で混合し

た。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機（理研精機製）を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 16

- 5 化合物 A (120mg) を約 70℃ 溶融した Gelucire 50/13 (商品名、Gattefosse 製) (2280mg) に添加し、攪拌した。得られる混合物のうち 400mg を 1 号ゼラチンカプセルに充填し、室温で 24 時間放置して固化させた。

実施例 17

- 10 約 90℃ で溶融したカルナウバロウ (商品名：ポリシングワックス 103、フロイント産業製) (228mg) に Gelucire 50/13 (商品名、Gattefosse 製) (2052mg) を添加し、約 80℃ に保温した。得られる混合物に化合物 A (120mg) を添加し、攪拌した。得られる混合物のうち 400mg を 1 号ゼラチンカプセルに充填し、室温で 24 時間放置して固化させた。

実施例 18

- 15 化合物 A (100mg)、硬化ヒマシ油 (商品名：ラブリワックス 101、フロイント産業製) (500mg)、クエン酸 (100mg) および乳糖 (300mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機（理研精機製）を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 19

- 20 化合物 A (100mg)、硬化ヒマシ油 (商品名：ラブリワックス 101、フロイント産業製) (500mg)、クエン酸 (100mg) および乳糖 (300mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機（理研精機製）を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 20

- 25 化合物 A (100mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (500mg)、HPC-H (商品名、日本曹達 (株) 製) (300mg) およびクエン酸 (100mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機（理研精機製）を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 21

化合物A (300mg)、HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (400mg) およびクエン酸 (300mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 2 2

- 5 化合物A (300mg)、メトロース 90SH-4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (500mg) およびクエン酸 (200mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

実施例 2 3

- 10 化合物A (300mg)、メトロース 90SH-4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (250mg)、HPC-M (商品名、日本曹達 (株) 製) (250mg) およびクエン酸 (200mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得た。

15 実施例 2 4

化合物B (600mg)、メトロース 65SH-4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (400mg)、TC5-RW (商品名、信越化学工業 (株) 製) (800mg)、マンニトール (180mg) およびステアリン酸マグネシウム (20mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

20 実施例 2 5

化合物B (900mg)、メトロース 65SH-400 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (600mg)、TC5-RW (商品名、信越化学工業 (株) 製) (600mg)、マンニトール (840mg)、黄色三二酸化鉄 (30mg) およびステアリン酸マグネシウム (30mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

25 実施例 2 6

化合物B (450mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (1020mg)、黄色三二酸化鉄 (15mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を乳鉢で

混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機（理研精機製）を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

実施例 27

- 5 化合物 B (450mg)、Polyox WSR 303（商品名、ユニオンカーバイド社製）(150mg)、TC 5-RW（商品名、信越化学工業（株）製）(450mg)、マンニトール (420mg)、黄色三二酸化鉄 (15mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機（理研精機製）を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

実施例 28

- 10 化合物 B (450mg)、メトロース 60 SH-4000（商品名、信越化学工業（株）製）(150mg)、TC 5-RW（商品名、信越化学工業（株）製）(450mg)、マンニトール (420mg)、黄色三二酸化鉄 (15mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機（理研精機製）を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

15 実施例 29

- 化合物 B (450mg)、メトロース 90 SH-4000（商品名、信越化学工業（株）製）(225mg)、TC 5-RW（商品名、信越化学工業（株）製）(375mg)、マンニトール (420mg)、黄色三二酸化鉄 (15mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機（理研精機製）を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。
- 20

実施例 30

- 化合物 B (900mg)、メトロース 60 SH-50（商品名、信越化学工業（株）製）(1200mg)、マンニトール (840mg)、黄色三二酸化鉄 (30mg) およびステアリン酸マグネシウム (30mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち
- 25 400mg を油圧ポンプ式プレス機（理研精機製）を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

実施例 31

- 化合物 B (450mg)、メトロース 90 SH-400（商品名、信越化学工業（株）製）(300mg)、TC 5-RW（商品名、信越化学工業（株）製）(300mg)、

マンニトール (420mg)、黄色三二酸化鉄 (15mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

実施例 3 2

- 5 化合物 B (450mg)、メトロース 6 5 S H-5 0 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (600mg)、マンニトール (420mg)、黄色三二酸化鉄 (15mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

10 実施例 3 3

- 化合物 B (450mg)、メトロース 9 0 S H-1 0 0 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (600mg)、マンニトール (420mg)、黄色三二酸化鉄 (15mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

15 実施例 3 4

- 化合物 B (450mg)、メトロース 6 5 S H-1 5 0 0 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (225mg)、T C 5-R W (商品名、信越化学工業 (株) 製) (375mg)、マンニトール (420mg)、黄色三二酸化鉄 (15mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

実施例 3 5

- 25 化合物 B (900mg)、メトロース 9 0 S H-4 0 0 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (450mg)、メトロース 6 0 S H-5 0 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (1200mg)、マンニトール (390mg)、黄色三二酸化鉄 (30mg) およびステアリン酸マグネシウム (30mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 400mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

実施例 3 6

化合物B (4190mg)、メトローズ90SH-30000 (商品名、信越化学工業(株)製) (8000mg)、メトローズSB-4 (商品名、信越化学工業(株)製) (2000mg)、結晶セルロース (2000mg)、マンニトール (3570mg)、黄色三二酸化鉄 (40mg) およびステアリン酸マグネシウム (200mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 500mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

実施例 37

化合物B (2095mg)、メトローズ90SH-100000 (商品名、信越化学工業(株)製) (2000mg)、結晶セルロース (2000mg)、マンニトール (3785mg)、黄色三二酸化鉄 (20mg) およびステアリン酸マグネシウム (100mg) を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち 500mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 11mm の錠剤を得た。

実施例 38

化合物B (104.7mg)、メトローズ90SH-4000 (商品名、信越化学工業(株)製) (116.6mg)、結晶セルロース (33.3mg)、マンニトール (71.8mg) およびステアリン酸マグネシウム (6.6mg) を含む 333mg 重量の錠剤を、慣用の方法で調製した。

実験例 1

本発明の徐放性製剤を溶出試験により評価した。
すなわち、実施例 1～3 で得られた錠剤について、溶出試験 (パドル法、0.1%セチルトリメチルアンモニウムブロミド (CTAB) 含有日本薬局方崩壊試験法第二液 (以下、CTAB含有日局二液と略記する) 500mL、回転数 100rpm) を行った。結果を [表 1] に示す。また、対照群として、化合物Aの粉末について、同様の溶出試験を行ったところ、10 分後の溶出率が 99%であった。

[表 1]

溶出率 (%)

| | 時間 (h) | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 |
|----|--------|-------|-------|-------|
| | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 7 | 10 | 19 |
| | 2 | 11 | 17 | 32 |
| 5 | 4 | 20 | 31 | 56 |
| | 6 | 30 | 43 | 79 |
| | 8 | 40 | 57 | 93 |
| | 10 | 49 | 69 | 99 |
| | 12 | 57 | 76 | 99 |
| 10 | 14 | 65 | 84 | 98 |
| | 16 | 72 | 90 | 98 |
| | 18 | 79 | 93 | 98 |

上記から本発明の徐放性製剤が優れた徐放性を有することが示された。また、本発明の徐放性製剤に含まれる親水性高分子の配合率を変化させることにより、該製剤の徐放性を調節できることが明らかとなった。

実験例 2

本発明の徐放性製剤を溶出試験により評価した。

すなわち、実験例 1 と同様にして、実施例 1 3 で得られた錠剤の溶出試験を行った。結果を [表 2] に示す。また、対照群として、参考例 1 の錠剤について同様の溶出試験を行ったところ、10 分後の溶出率が 100% であった。

[表 2]

| | 時間 (h) | 溶出率 (%) |
|----|--------|---------|
| | 0 | 0 |
| 25 | 1 | 8 |
| | 2 | 24 |
| | 4 | 53 |
| | 6 | 85 |
| | 8 | 95 |

10

99

上記から本発明の徐放性製剤が優れた徐放性を有することが示された。

実験例 3

本発明の医薬の血漿中ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) 阻害活性をビーグル犬を用いて評価した。

すなわち、実施例 13 で得られた錠剤 1 錠、あるいは実施例 13 で得られた錠剤 1 錠および参考例 1 で得られた錠剤 1 錠を、一晩絶食したビーグル犬に経口投与した。投与前及び投与後 0.5、1、2、4、8 時間目に前足静脈から採血し、得られたヘパリン血漿中の DPP-IV 活性を以下のようにして測定した。

反応はレイモンド (Raymond) らの方法 (ダイアビートーズ (Diabetes)、47 巻、1253-1258 頁、1998 年) に準じて 96 穴平底プレートを用いて 30℃ で実施した。水 70 μL、1M トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5) 10 μL に、1mM グリシル・プロリル-p-ニトロアニリド (Gly-Pro-p-NA; バッケム社製) 水溶液 100 μL を添加し、混合溶液を調製した。次いで薬剤投与後、経時的に採血した動物血液より常法で調製したサンプル血漿 20 μL を上記混合溶液に加え、30℃ で酵素反応を開始した。0 時間および 1 時間後の吸光度をマイクロプレートリーダー (商品名: マルチスキャン バイクロマティック、ラボシステムズ社製) を用いて波長 405 nm で測定し、その増加 (ΔODs) を求めた。同時に、薬剤投与前に採血し、調製した血漿を加えた反応液における吸光度の増加 (ΔODc)、血漿を含まない反応液における吸光度の増加 (ΔODb) を求め、薬剤投与前を 100% とする DPP-IV の相対酵素活性を、計算式:
$$[(\Delta OD_s - \Delta OD_b) / (\Delta OD_c - \Delta OD_b)] \times 100$$
 により計算した。結果を [表 3] に示す。表中の、DPP-IV 活性値は、平均値 ± 標準偏差 (n = 3) を示す。

[表 3]

DPP-IV 活性 (%)

| | 時間 (h) | 実施例 13 の錠剤 | 実施例 13 の錠剤+参考例 1 の錠剤 |
|---|--------|------------|----------------------|
| 5 | 0 | 100± 0 | 100± 0 |
| | 0.5 | 85± 2 | 37±23 |
| | 1 | 70±18 | 22± 3 |
| | 2 | 60±14 | 28± 5 |
| | 4 | 59±13 | 45± 7 |
| | 8 | 72± 4 | 63± 8 |

10 [表 3] から、実施例 13 で得られた本発明の徐放製剤は、単独投与時あるいは参考例 1 で得られた速放性製剤との併用投与時に、投与後 1 時間から 8 時間にわたって、血漿中 DPP-IV 阻害活性を 28 ないし 78% 低下させ得ることが明らかとなった。

実験例 4

有機酸が本発明の徐放性製剤の溶出挙動に及ぼす影響を溶出試験により評価した。

15 すなわち、実施例 7 および 21 で得られた各錠剤について、溶出試験（パドル法、日本薬局方崩壊試験法第一液（以下、日局一液と略記する）500 mL、回転数 100 rpm）を行った。また、溶出液を CTAB 含有日局二液とする以外は前記と同様にして、実施例 7 および 21 で得られた各錠剤の溶出試験を行った。結果をそれぞれ [表 4] および [表 5] に示す。

20 [表 4]

| | 時間 (h) | 溶出率 (%) | |
|----|--------|---------|--------|
| | | 実施例 7 | 実施例 21 |
| 25 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 35 | 40 |
| | 2 | 52 | 58 |
| | 4 | 81 | 83 |
| | 6 | 105 | 103 |

[表 5]

| 溶出率 (%) | | | |
|---------|--------|-------|---------|
| | 時間 (h) | 実施例 7 | 実施例 2 1 |
| 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 3 | 24 |
| | 2 | 6 | 34 |
| | 4 | 13 | 51 |
| | 6 | 20 | 67 |
| 10 | 8 | 26 | 78 |
| | 10 | 32 | 88 |
| | 14 | 44 | 95 |
| | 18 | 55 | 95 |

15 [表 4] および [表 5] から、有機酸（クエン酸）の添加により、本発明の徐放性製剤の溶出挙動（日局一液および C T A B 含有日局二液における溶出パターン）を調節できることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

20 本発明の徐放性製剤、医薬および DPP-IV 阻害薬含有放出制御製剤は、長時間にわたって、DPP-IV 活性を適度に阻害することができる。したがって、該徐放性製剤は、副作用がなく、かつ、1 日 1 回の服用に耐え得るという点において利便性およびコンプライアンスに優れた医薬品（例、糖尿病の予防または治療剤）として有用である。

請求の範囲

1. ジペプチジルペプチダーゼーIV 阻害薬と親水性高分子とを含有する徐放性製剤。
- 5 2. 製剤中の親水性高分子の含量が5重量%以上である請求項1記載の徐放性製剤。
3. 糖尿病の予防または治療用である請求項1記載の徐放性製剤。
4. 血糖低下剤である請求項1記載の徐放性製剤。
5. ジペプチジルペプチダーゼーIV 阻害薬の放出速度が異なる2種以上のジ
- 10 ペプチジルペプチダーゼーIV 阻害薬含有製剤を組み合わせるなる医薬。
6. ジペプチジルペプチダーゼーIV 阻害薬を含有する徐放性製剤とジペプチジルペプチダーゼーIV 阻害薬を含有する速放性製剤とを組み合わせるなる請求項5記載の医薬。
7. 糖尿病の予防または治療用である請求項5記載の医薬。
- 15 8. 血糖低下剤である請求項5記載の医薬。
9. 投与1時間後に血漿中ジペプチジルペプチダーゼーIV 活性を10ないし90%低下させ得る、ジペプチジルペプチダーゼーIV 阻害薬含有放出制御製剤。
10. 投与8時間後に血漿中ジペプチジルペプチダーゼーIV 活性を10ないし90%低下させ得る、ジペプチジルペプチダーゼーIV 阻害薬含有放出制御製剤。
- 20 11. 投与後1時間から8時間にわたって、血漿中ジペプチジルペプチダーゼーIV 活性を10ないし90%低下させ得る、ジペプチジルペプチダーゼーIV 阻害薬含有放出制御製剤。
12. 糖尿病の予防または治療用である請求項9、10または11のいずれかに記載の製剤。
- 25 13. 血糖低下剤である請求項9、10または11のいずれかに記載の製剤。
14. 哺乳動物に請求項9、10または11のいずれかに記載の製剤を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/11570

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/472, 38/55, 47/30, 47/38, 31/425, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/472, 38/55, 47/30, 47/38, 31/425, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | WO 02/062764 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 15 August, 2002 (15.08.02), Claims 17, 18; examples 212, 162 & JP 2003-238566 A | 1-13 |
| X Y | WO 01/72290 A2 (PROBIODRUG GESELLSHAFT FUR ARZNEIMITTELFORSCHUNG MBH.), 04 October, 2001 (04.10.01), Claims; page 6, lines 19 to 22; page 7, lines 12 to 14 & JP 2003-528135 A | 1-4, 9-13 5-8 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 November, 2003 (25.11.03)

Date of mailing of the international search report
09 December, 2003 (09.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11570

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | Pospisilik JA et al., 'Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase IV inhibitor P32/98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and beta-cell glucose responsiveness in VDF (fa/fa) Zucker rats.' Diabetes., 2002 April; 51(4): 943-50. | 1-13 |
| Y | WO 01/22941 A1 (LUNDBECK & CO AS H), 05 April, 2001 (05.04.01), Claims & JP 2003-510266 A | 1-13 |
| Y | WO 00/21525 A2 (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH.), 20 April, 2000 (20.04.00), Claims & JP 2002-527388 A | 1-13 |
| Y | WO 99/58114 A1 (Freund Industrial Co., Ltd.), 18 November, 1999 (18.11.99), Claims & JP 2000-034224 A | 1-13 |
| Y | EP 284849 A1 (LEK TOVARNA FARMACEVTSKIH), 05 October, 1988 (05.10.88), Claims & JP 63-290818 A | 1-13 |
| Y | WO 01/047557 A1 (AJINOMOTO KABUSHIKI KAISHA), 05 July, 2001 (05.07.01), Claim 3 & EP 1258249 A | 5-13 |
| Y | JP 2002-179554 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 26 June, 2002 (26.06.02), Claim 1 (Family: none) | 5-13 |
| Y | EP 1110541 A1 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER), 27 June, 2001 (27.06.01), Claim 1 & JP 2001-278779 A | 5-13 |
| Y | Mace KF et al., 'The pharmacokinetics of LY307161 SR, a sustained release formulation of a DPP-IV resistant GLP-1 analog, administered by subcutaneous injection in rats and dogs. 'Diabetologia, (August, 2002), Volume 45, Number Supplement 2, pp.A176 | 1-13 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11570

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | Byrd RA et al., 'Reproductive and developmental toxicity studies in rats and rabbits with LY307161 SR, a sustained-release formulation of a dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), resistant glucagon-like peptide 1 (GLP-1), analog. 'Teratology, (June, 2002), Vol. 65, No. 6, pp.339 | 1-13 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11570

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 14 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☒ Claims Nos.: 1-13

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet.)

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11570

Claims 1 to 13 relate to sustained release preparations (claims 1 to 4)/drugs (claims 5 to 8)/release controllers (claims 9 to 13) each containing as the active ingredient a compound defined by the desired property "dipeptidyl peptidase IV inhibitor". Although claims 1 to 13 involve any compounds having this property, only part of the claimed compounds are disclosed in the meaning within PCT Article 5. Thus, it is recognized that these claims are not supported by the disclosure of the description in the meaning within PCT Article 6.

Even though the common technical knowledge is taken into consideration, the scope of the compound serving as "dipeptidyl peptidase IV inhibitor" cannot be specified. Thus, claims 1 to 13 do not comply with the clearness in accordance with PCT Article 6 too.

Such being the case, the search was made on the relationship between a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and a sustained release preparation and sustained release preparations/drugs/release controllers containing, as the active ingredient, the compounds which are specifically illustrated in the description and the sustained release properties of which were discussed, i.e., the compounds A and B.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/472, 38/55, 47/30, 47/38, 31/425,
A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/472, 38/55, 47/30, 47/38, 31/425,
A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y | WO 02/062764 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES. LTD.) 2002.08.15, Claims 17, 18, Example 212, 162 & JP 2003-238566 A | 1-13 |
| X Y | WO 01/72290 A2 (PROBIODRUG GESELLSCHAFT FUR ARZNEIMITTELFORSCHUNG MBH) 2001.10.04, Claims, 第6頁19-22行, 第7頁12-14行 & JP 2003-528135 A | 1-4, 9-13 5-8 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.11.03

国際調査報告の発送日

09.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4C

9829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y | Pospisilik JA et al. 'Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase IV inhibitor P32/98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and beta-cell glucose responsiveness in VDF (fa/fa) Zucker rats.' Diabetes. 2002 Apr;51(4):943-50. | 1-13 |
| Y | WO 01/22941 A1 (LUNDBECK & CO AS H) 2001. 04. 05, 請求項 & JP 2003-510266 A | 1-13 |
| Y | WO 00/21525 A2 (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH) 2000. 04. 20, 請求項 & JP 2002-527388 A | 1-13 |
| Y | WO 99/58114 A1 (フロイント産業株式会社) 1999. 11. 18, 請求項 & JP 2000-034224 A | 1-13 |
| Y | EP 284849 A1 (LEK TOVARNA FARMACEVTSKIH) 1988. 10. 05, 請求項 & JP 63-290818 A | 1-13 |
| Y | WO 01/047557 A1 (AJINOMOTO KK) 2001. 07. 05, 請求項 3 & EP 1258249 A | 5-13 |
| Y | JP 2002-179554 A (武田薬品工業株式会社) 2002. 06. 26, 請求項 1 (ファミリーなし) | 5-13 |
| Y | EP 1110541 A1 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 2001. 06. 27, 請求項 1 & JP 2001-278779 A | 5-13 |
| Y | Mace KF et al. 'The pharmacokinetics of LY307161 SR, a sustained release formulation of a DPP-IV resistant GLP-1 analog, administered by subcutaneous injection in rats and dogs.' Diabetologia, (August, 2002) Volume 45, Number Supplement 2, pp. A 176 | 1-13 |
| Y | Byrd RA et al. 'Reproductive and developmental toxicity studies in rats and rabbits with LY307161 SR, a sustained-release formulation of a dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) resistant glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analog.' Teratology, (June, 2002) Volume 65, Number 6, pp.339 | 1-13 |

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 14 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☒ 請求の範囲 1-13 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

特別ページ参照

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1-13 は、「ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする徐放性製剤（請求の範囲 1-4）／医薬（請求の範囲 5-8）／放出制御剤（請求の範囲 9-13）に関するものである。そして、請求の範囲 1-13 は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT 第 6 条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲 1-13 は、PCT 第 6 条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、ジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬と徐放性製剤との関係、および、明細書に具体的に記載され、徐放性についての検討がなされている化合物（化合物 A、B）を有効成分とする徐放性製剤／医薬／放出制御剤について行った。